

УДК 57.023

**АНАЛИЗ БИОХИМИЧЕСКИХ И ТРАНСПОРТНЫХ СВОЙСТВ  
БЕЛКА МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ  
УСТОЙЧИВОСТИ MRP7 (ABCC10) НА ПРИМЕРЕ КЛЕТОК CaCo2**

*Е.В. Малофеева, Н.В. Доманитская, А.Г. Иксанова,  
А.Н. Фаттахова, Е. Хоннер-Борге*

**Аннотация**

Белки семейства ABC (АТФ-зависимые белки) представлены одним из самых больших классов мембранных белков, вовлеченных в биологические механизмы различных заболеваний, таких как рак, малярия, лейшманиоз, заболевания печени и др. Множественная лекарственная устойчивость как защитная реакция опухолевых клеток является основной проблемой современной химиотерапии злокачественных новообразований. В механизме приобретения клетками множественной лекарственной устойчивости важную роль играют некоторые представители подсемейства ABCC. В зависимости от этапа воздействия лекарственного соединения на клетку выделяют несколько механизмов возникновения множественной лекарственной устойчивости – от ограничения накопления лекарственного соединения внутри клетки до отмены запрограммированной клеточной гибели; но наиболее изученным механизмом все же является активация трансмембранных транспортных белков, выводящих различные вещества из клетки (к ним принадлежат широко известный Р-гликопротеин (ABCB1) и изучаемый нами MRP7 (ABCC10)). Целью настоящей работы явилось изучение биохимических и транспортных свойств белка множественной лекарственной устойчивости ABCC10. В экспериментах использовали клетки CaCo2 (эпителиальные клетки аденокарциномы человека): два клеточных клона, трансфицированные ABCC10, а также контрольная линия, трансфицированная пустым вектором. Было установлено, что ABCC10 локализуется в плазматических мембранах клеток CaCo2, принимая базолатеральное положение. Было также обнаружено, что трансфицированные ABCC10 клоны клеток CaCo2 показали низкую способность к накоплению доцетаксела в клетках в сравнении с контрольной клеточной линией, чувствительной к препарату. На основании полученных результатов можно заключить, что ABCC10 представляет собой мембранный белок и обратный транспортер, участвующий в выведении доцетаксела из CaCo2–ABCC10-клеток.

**Ключевые слова:** множественная лекарственная устойчивость, ABCC10, доцетаксел, CaCo2.

**Введение**

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – это невосприимчивость популяции клеток опухоли к целому ряду химиотерапевтических препаратов различного химического строения и разного механизма действия на клетку. Устойчивость клеток может возникнуть вследствие активного обратного транспорта фармацевтических субстанций из клетки, снижения концентрации веществ и их инактивации внутри клеток, а также блокирования процесса апоптоза. Известно, что одним из основных механизмов возникновения МЛУ является

гиперэкспрессия АТФ-зависимых обратных транспортеров – белков семейства АВС (АТФ-связывающие транспортеры) [1, 2]. Одним из представителей этого семейства является АВСС10. В норме данный белок за счет энергии гидролиза АТФ осуществляет выброс из клетки физиологических субстратов, однако при перерождении нормальной клетки в опухолевую количество белка резко возрастает, что приводит к невосприимчивости клеток к лекарственной терапии [3].

Изучение топологических свойств представителей белков АВСС привело к заключению, что данные белки состоят из трансмембранных и нуклеотид-связывающих доменов, количество которых может варьировать. Так, АВСС10 включает в себя три трансмембранных и два нуклеотид-связывающих домена. Наличие NH<sub>2</sub>-мембранного домена обуславливает способность белков подсемейства АВСС к активному транспорту разных по структуре веществ. АВСС10 содержит данный домен, так же как и АВСС1, АВСС2, АВСС3 и АВСС6, которые способны к транспорту природных веществ и ксенобиотиков [3]. Однако низкое сходство по аминокислотному составу АВСС10 с данными представителями подсемейства может сказываться на различиях в транспортных и биохимических свойствах белка [4].

Основная цель настоящей работы заключалась в определении биохимических и транспортных свойств белка множественной лекарственной устойчивости MRP7 (АВСС10) на примере клеток CaCo2. В ходе настоящей работы мы определили локализацию АВСС10 в клетках CaCo2 с гиперэкспрессией АВСС10; изучили чувствительность клеток к доцетакселу; оценили способность АВСС10 к внутриклеточному накоплению [<sup>3</sup>H]-доцетаксела в клетках с гиперэкспрессией АВСС10.

## 1. Материалы и методы

**1.1. Реактивы.** [<sup>3</sup>H]-доцетаксел был приобретен в компании Moravek Biochemicals Inc. (Бри, США). С-терм АВСС10 антитела получены по методике, описанной ранее [4]. Анти-β-катенин приобретен в компании BD Transduction Laboratories, США. Вторичные антикроличьи, конъюгированные с Alexa-488, вторичные антимышиные, конъюгированные с Alexa-568 и DAPI, поставлены компанией Molecular Probes/Invitrogen Inc., США.

**1.2. Клеточные линии.** Клетки CaCo2 (эпителиальные клетки аденокарциномы человека) поставлены компанией American Tissue Culture Type Collection (Манассас, США). АВСС10-содержащий вектор, а также контрольная плазмида (pcDNA3.1), не содержащая АВСС10, были трансфицированы в клетки CaCo2 с использованием липофектамин 2000. Индивидуальные стабильные колонии были отобраны селекцией с гентамицином (1 мг/мл) для последующих экспериментов. Полученные клеточные линии тестировались на наличие микоплазмы, а также на экспрессию АВСС10 каждые 6 месяцев. CaCo2-АВСС10 и контрольная (CaCo2-pcDNA3.1) линии культивировались в МЕМ-среде, содержащей 10% БСА, 50 мкг/мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина, 2 мМ L-глутамин, 100 мМ пируват натрия и 10 мМ незаменимых аминокислот. Все клетки росли при 37 °С в инкубаторах с содержанием 5% CO<sub>2</sub>.

**1.3. Вестерн-блот-анализ.** Для идентификации белка АВСС10 проводили вестерн-блоттинг. Для этого получали клеточные мембраны путем гомогенизации клеток и последующего центрифугирования гомогената. Гомогенизацию клеток проводили в РМ-буфере (1 М NERES, 1 М  $MgCl_2$ , 1 М KCl), содержащем протеазные ингибиторы: 5 мкг/мл апротинина, 5 мкг/мл леупептина, 2 мкг/мл пепстатина, 100 мМ ПМСФ (фенилметил сульфонил флуорид). Клеточные ядра и неразрушенные клетки устраняли центрифугированием при 500 g в течение 10 мин при 4 °С, затем супернатант центрифугировали при 3000 g в течение 10 мин при 4 °С. Клеточные мембраны отбирали центрифугированием супернатанта 2 при 10000 g в течение 45 мин при 4 °С, и осадок мембран ресуспендировали в РМ-буфере. Вестерн-блот-детекцию осуществляли по методу, описанному ниже. Для этого выделенную мембранную фракцию клеток, содержащую 20 мкг белка, разделяли электрофорезом в 3–8%-ном СДС-ПААГ-геле (Invitrogen, США) с последующим переносом на нитроцеллюлозную бумагу (Millipore, США). После переноса мембрану блокировали для предотвращения неспецифического связывания, а затем инкубировали с первичными антителами (АВСС10-поликлональные антитела) [5] в разведении 1 : 3000. После отмывки с ФСБ-Т 4 раза мембрану инкубировали со вторичными антителами против IgG крысы, конъюгированными с пероксидазой хрена (Santa Cruz Biotechnology, США) в разведении 1 : 20000. После дополнительной отмывки наблюдали хемилюминесценцию. В качестве количественного маркера использовали также антитела к  $\beta$ -актину (Abscam, США) в разведении 1 : 30000.

**1.4. Иммуно-флуоресцентный анализ с использованием конфокальной лазерной сканирующей микроскопии.** CaCo2–АВСС10-трансфектант и контрольная линия выращивались на покровных стеклах в течение трех дней до момента конfluence. Далее промывали ФСБ, фиксировали в метаноле, блокировали и инкубировали с поликлональными крысиными АВСС10 антителами (разведение 1 : 50 в блокирующем буфере) и с мышинным анти- $\beta$ -катенином (разведение 1 : 500) (BD Transduction Laboratories, США) в течение 1 ч при комнатной температуре. В качестве вторичных антител использовали антикрысиные, конъюгированные с Alexa-488, и антимышинные, конъюгированные с Alexa-568. DAPI (4', 6-диамидино-2-фенилиндола) (Molecular Probes/Invitrogen, США) использовали для покраски ядер в разведении 1 : 2000. Для длительного хранения клетки закрепили на покровных стеклах с помощью реагента ProLonged Antifade Reagent (Molecular probes). Локализацию АВСС10 регистрировали на конфокальном микроскопе Nikon Eclipse C1 (Nikon, США).

**1.5. Тест на чувствительность к лекарственным препаратам.** Чувствительность АВСС10 к доцетакселу анализировали колориметрическим методом, позволяющим измерить активность клеточных ферментов, участвующих в реакции превращения МТС (бромистый 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразоль) в нерастворимый формазан (Promega, США). CaCo2–pcDNA3.1- и CaCo2–АВСС10-трансфицированные клетки рассеивали на 96-луночный планшет в количестве  $5 \cdot 10^3$  клеток/луночку (три повтора) в MEM-среде. Далее клетки инкубировали в течение 24 ч при 37 °С. На следующий день добавляли

лекарственное вещество, взятое в диапазоне концентраций (0–800 нМ). Клетки культивировали в течение 72 ч, затем в каждую лунку добавляли МТС-реагент (бромистый 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразоль) и продолжали инкубацию в течение 4 ч. После измеряли поглощение при 490 нм на спектрофотометре (“Biomate 3”, Thermo Scientific Waltham, США). Уровень выживания клеток рассчитывали по формуле: уровень выживания = (среднее  $A_{490}$  для обработанных клеток / среднее  $A_{490}$  для необработанных клеток) · 100%. Для противоопухолевого средства строили кривую доза–эффект и определяли величину  $IC_{50}$  ( $P < 0.005$ ).

**1.6. Измерение накопления [ $^3H$ ]-доцетаксела в клетках.** Для данного эксперимента контрольные CaCo2–pcDNA3.1-клетки и CaCo2–ABCC10-трансфицированные клетки были посеяны в количестве  $2 \cdot 10^5$  клеток на лунку в 6-луночном планшете. На следующий день среду заменили на среду с добавлением [ $^3H$ ]-доцетаксела в конечной концентрации 0.1 мкМ (5 Ки/мМ, Movarek, США). Далее клетки инкубировали в течение 15, 30, 60 и 90 мин при 37 °С. С целью выявления воздействия тирозинкиназных ингибиторов на процесс накопления [ $^3H$ ]-доцетаксела клетки преинкубировали с ингибиторами в концентрации 2.5 мкМ в течение 1 ч при 37 °С. Далее среду заменяли на аналогичную, но с содержанием 0.1 мкМ [ $^3H$ ]-доцетаксела и проводили инкубацию с препаратом в течение 15, 30, 60 и 90 мин при 37 °С. После инкубации клетки отмывали в холодном ФСБ и монослой клеток трипсинизировали с последующей инактивацией трипсина добавлением среды MEM, содержащей 10% БСА. Далее клетки осаждали центрифугированием с трехкратной отмывкой ФСБ при 500 g. Осадок клеток ресуспендировали в ФСБ. Радиоактивность [ $^3H$ ]-доцетаксела, проникшего в клетки, измеряли с помощью аппарата LS6500 Multi-purpose Scintillation Counter, детектирующего уровень ионизации в минуту (Beckman Coulter, США). Результаты представляли как удельную радиоактивность на  $10^6$  клеток. Все данные оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента с введением поправки Бонферрони, а значения  $P$  меньше 0.05 считали статистически достоверными.

## 2. Результаты и их обсуждение

**2.1. Экспрессия и идентификация транспортера ABCC10 в эпителиальных клетках аденокарциномы человека.** Гиперэкспрессия ABCC10 в клетках CaCo2 была достигнута путем клонирования в вектор, содержащий промотер чувствительности к гентамицину для последующего отбора клеток, содержащих ABCC10. Наличие ABCC10 проверяли на вестерн-блоте. На рис. 1 показано, что размер белка ABCC10 гликозилированной и негликозилированной форм составил 190 и 215 кДа соответственно.

**2.2. Локализация ABCC10 в клетках аденокарциномы человека CaCo2.** Ранее было показано, что представители семейства ABC-транспортеров могут локализоваться как на апикальной части мембраны клеток, так и на базолатеральной. Установлено также, что в зависимости от локализации транспортеры выполняют разные функции – они могут работать и на выведение, и на введение

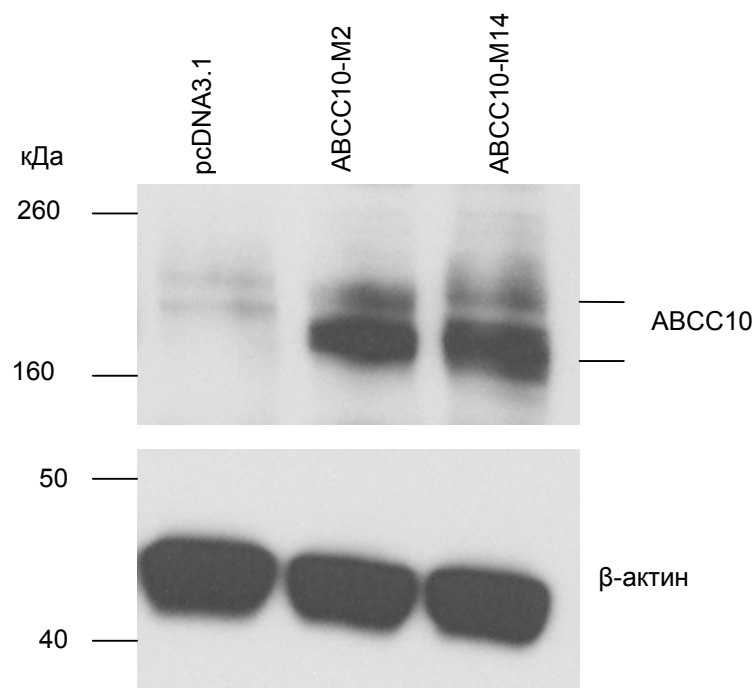


Рис. 1. Экспрессия АВСС10 в мембранной фракции клеток. Аликвоты 20 мкг белка разделяли электрофорезом, переносили на нитроцеллюлозную мембрану и детектировали наличие белка с использованием вестерн-блот-анализа. На рисунке представлен белок АВСС10, выделенный из контрольных и с гиперэкспрессией по АВСС10 эпителиальных клеток аденокарциномы человека

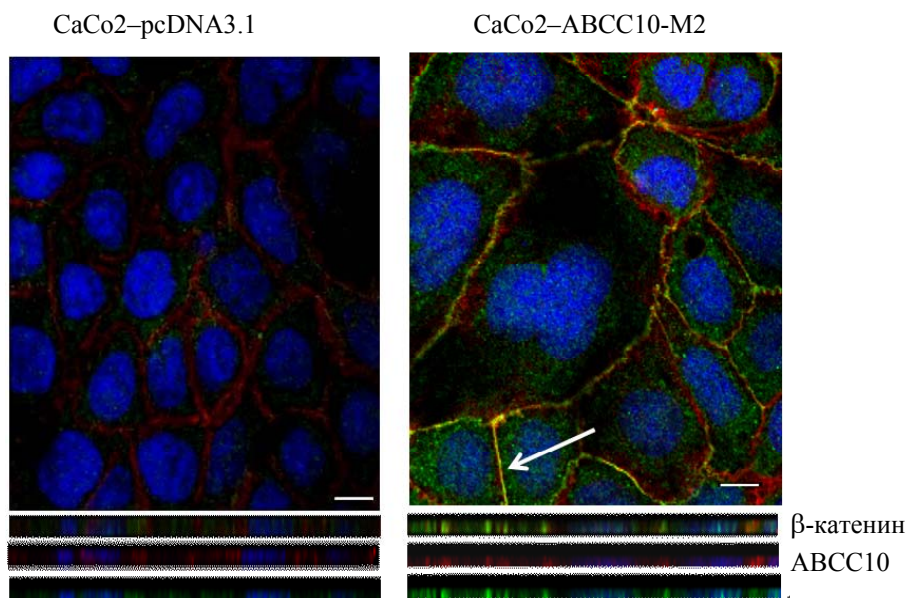


Рис. 2. Иммунофлуоресцентный анализ контрольных CaCo2-клеток (слева) и CaCo2-клеток, трансфицированных с АВСС10-содержащим вектором (справа), где АВСС10 показано зеленым цветом,  $\beta$ -катенин – красным и ДНК, окрашенная DAPI, – синим. Использовано 60x увеличение, размерность 20 мкм

веществ в клетку [6]. Для изучения локализации АВСС10 нами произведена стабильная трансфекция ДНК АВСС10 в клетки СаСо2. Первоначально наличие белка детектировали с помощью вестрен-блот-анализа, затем проводили иммунофлуоресцентный анализ по методике, описанной выше. На рис. 2 представлены результаты иммунофлуоресцентного анализа, согласно которым АВСС10 концентрированно локализуется на базолатеральной части мембраны подобно  $\beta$ -катенину, использованному в качестве базолатерального маркера.

**2.3. Чувствительность клеток к доцетакселу *in vitro*.** Чувствительность эпителиальных клеток аденокарциномы человека к доцетакселу анализировали с помощью трехдневного колориметрического МТС-теста. Нами была установлена повышенная устойчивость к доцетакселу клеток СаСо2, гиперэкспрессирующих АВСС10, в сравнении с контрольной клеточной линией (рис. 3). Определено также значение  $IC_{50}$ , которое составило  $33.22 \pm 1.51$  (20 мкМ) для СаСо2-АВСС10-М14,  $28.86 \pm 4.24$  (20 мкМ) для СаСо2-АВСС10-М2 в сопоставлении со значением для контрольной линии СаСо2-рсDNA3.1 ( $2.87 \pm 0.74$ ) (20 мкМ). Результаты указывают на то, что контрольная линия клеток более чувствительна к доцетакселу. Данные результаты коррелируют с результатами, показанными ранее с использованием клеточной линии НЕК-293 (эмбриональные клетки почек человека) [7]. Так, было показано, что АВСС10 способен придавать устойчивость клеток к противоопухолевым веществам, таким как таксаны, алкалоиды Винка. Свойство АВСС10 повышать значение  $IC_{50}$  для ряда противоопухолевых препаратов является свидетельством того, что данные химиотерапевтические агенты являются субстратами этого транспортера.

**2.4. Накопление доцетаксела как субстрата АВСС10 в эпителиальных клетках аденокарциномы человека СаСо2.** На рис. 4 приведены результаты исследования по накоплению [ $^3H$ ]-доцетаксела на клетки СаСо2 с и без гиперэкспрессии АВСС10.

Клеточные линии СаСо2-АВСС10-М2 и СаСо2-АВСС10-М14 накапливают значительно меньшее количество [ $^3H$ ]-доцетаксела (42.8%) в сопоставлении с контрольной линией СаСо2-рсDNA3.1 (28.5%) на 60 мин после начала инкубации с препаратом (рис. 4). Согласно полученным результатам АВСС10 является транспортером, который выводит доцетаксел из клеток, вследствие чего формируется МЛУ.

В ходе настоящего исследования было показано, что белок АВСС10 концентрированно локализован в базолатеральной части мембран эпителиальных клеток аденокарциномы человека СаСо2, что говорит о транспорте веществ в направлении с апикальной на базолатеральную часть мембраны. Кроме того, выявлено, что доцетаксел является потенциальным субстратом транспортера АВСС10, что показано в тесте на чувствительность клеток к лекарственному веществу и в тесте по накоплению вещества в клетках.

Таким образом, повышение содержания и активности АВСС10 как транспортера выведения лекарственных веществ из клеток аденокарциномы человека может привести к формированию МЛУ. Дальнейшие исследования биохимических свойств АВСС10, а также его роли в процессе регуляции фенотипа МЛУ

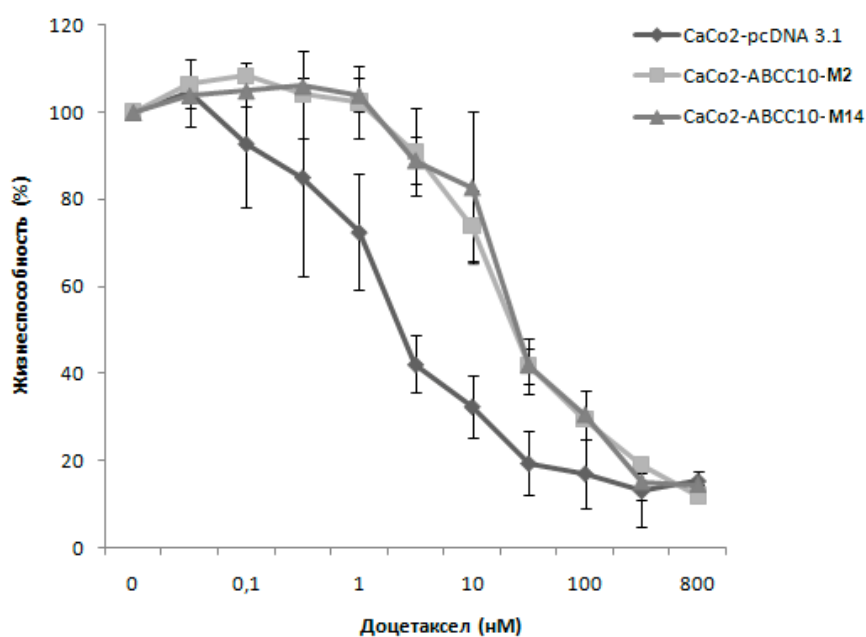


Рис. 3. Чувствительность контрольной линии клеток и клеток, трансфицированных АВСС10, к доцетакселу. В эксперименте результаты представлены как среднее значение трех независимых экспериментов ± стандартное отклонение

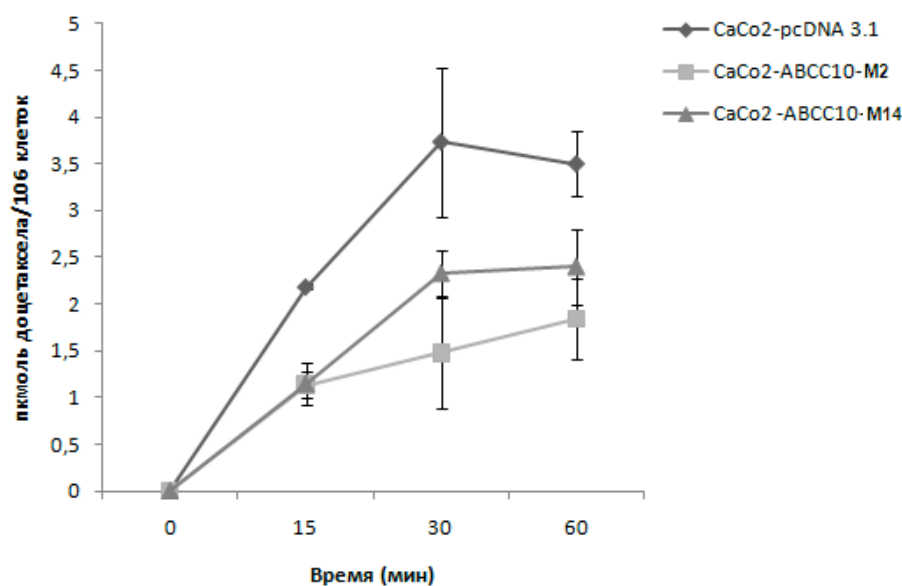


Рис. 4. Клеточное накопление [<sup>3</sup>H]-доцетаксела в эпителиальных клетках аденокарциномы человека CaCo2. В эксперименте результаты представлены как среднее значение трех независимых экспериментов ± стандартное отклонение

позволят приблизиться к основам формирования МЛУ и разработать новые подходы к ее преодолению. Кроме того, использованные в работе тест-объекты могут быть применены в клинике для идентификации и подтверждения действия АВСС10-модуляторов.

### Заключение

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующие выводы.

ABCC10 концентрированно локализован в базолатеральной части мембран эпителиальных клеток аденокарциномы человека CaCo2, что указывает на транспорт веществ в направлении с апикальной на базолатеральную часть мембраны.

Доцетаксел является потенциальным субстратом ABCC10-транспортера, что показано в тесте на чувствительность клеток к лекарственному веществу и в тесте по накоплению вещества в клетках.

Данные экспериментов могут послужить основой для дальнейших исследований роли ABCC10 во множественной лекарственной устойчивости. Эти тесты могут быть также использованы для идентификации и подтверждения действия ABCC10-модуляторов, которые планируется использовать в клинических исследованиях.

### Литература

1. *Kepler D.* Multidrug resistance proteins (MRPs, ABCCs): importance for pathophysiology and drug therapy // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2011. – V. 201 – P. 299–323.
2. *Glavinas H., Krajcsi P., Cserepes J., Sarkadi B.* The role of ABC transporters in drug resistance, metabolism and toxicity // *Curr. Drug. Deliv.* – 2004. – V. 1, No 1. – P. 27–42.
3. *Hopper-Borge E., Chen Z.S., Shchaveleva I., Belinsky M.G., Kruh G.D.* Analysis of the drug resistance profile of multidrug resistance protein 7 (ABCC10): resistance to docetaxel // *Cancer Res.* – 2004. – V. 64, No 14. – P. 4927–4930.
4. *Hopper E., Belinsky M.G., Zeng H., Tosolini A., Testa J.R., Kruh G.D.* Analysis of the structure and expression pattern of MRP7 (ABCC10), a new member of the MRP subfamily // *Cancer Lett.* – 2001. – V. 162, No 2. – P. 181–191.
5. *Hopper-Borge E., Xu X., Shen T., Shi Z., Chen Z.S., Kruh G.D.* Human multidrug resistance protein 7 (ABCC10) is a resistance factor for nucleoside analogues and epothilone B // *Cancer Res.* – 2009. – V. 69, No 1. – P. 178–184.
6. *Kruh G.D., Belinsky M.G.* The MRP family of drug efflux pumps // *Oncogene.* – 2003. – V. 22, No 47. – P. 7537–7552.
7. *Chen Z.S., Hopper-Borge E., Belinsky M.G., Shchaveleva I., Kotova E., Kruh G.D.* Characterization of the transport properties of human multidrug resistance protein 7 (MRP7, ABCC10) // *Mol. Pharmacol.* – 2003. – V. 63, No 2. – P. 351–358.

Поступила в редакцию  
17.01.13

---

**Малофеева Екатерина Викторовна** – аспирант кафедры биохимии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия.

E-mail: [katrin537@yandex.ru](mailto:katrin537@yandex.ru)

**Доманитская Наталья Васильевна** – аспирант, Институт молекулярной биологии и биофизики СД РАМН, г. Новосибирск, Россия.

E-mail: [domanitskayan@gmail.com](mailto:domanitskayan@gmail.com)



**Иксанова Альфия Габдулахатовна** – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник научно-образовательного центра фармацевтики, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия.

E-mail: *alfiya.iksanova@gmail.ru*

**Фаттахова Альфия Нурлимановна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия.

E-mail: *afattakh@rambler.ru*

**Хоппер-Борге Элизабет** – PhD, доцент, Онкологический центр «Фокс Чейз», Филадельфия, США.

E-mail: *Elizabeth.hopper@fccc.edu*

\* \* \*

### ANALYSIS OF BIOCHEMICAL AND TRANSPORT PROPERTIES OF MULTIDRUG RESISTANCE PROTEIN MRP7 (ABCC10) ON ABCC10-OVEREXPRESSED CaCo2 CELLS

*E.V. Malofeeva, N.V. Domanitskaya, A.G. Iksanova, A.N. Fattakhova, E. Hopper-Borge*

#### Abstract

ABC proteins (ATP-dependent proteins) are one of the largest classes of membrane proteins involved in the biological mechanisms of various diseases such as cancer, malaria, leishmaniasis, and some liver diseases. Some of the members of ABCC transporters are involved in the mechanism of multidrug resistance (MDR) against anticancer agents. Currently, the effect of MDR as a defense reaction of tumor cell populations to a range of substances remains a major problem in chemotherapy of cancer. There are a number of mechanisms of multidrug resistance which depend on the stage of the impact of the drug on cells: from the limitation of accumulation of the drug compounds within cells to the cancellation of the programmed death of cells. However, the most studied mechanism is the activation of transmembrane transport proteins which can remove different substances (including widely known P-glycoprotein (ABCB1) and MRP7 (ABCC10) under our consideration) from cells. Thus, the aim of this work was to study the biochemical and transport properties of the multidrug resistance protein ABCC10. In the experiments, we used CaCo2 cells (epithelial cells of human adenocarcinoma): two cell clones transfected with ABCC10 and a control line transfected with empty vector. It was found that ABCC10 localizes in the membranes of CaCo2 cells, taking a basolateral position. It was also revealed that ABCC10-transfected clones of CaCo2 cells show lower ability to accumulate docetaxel compared to the control cell line, which is more sensitive to the drug. Based on the results, we can conclude that ABCC10 is a membrane efflux pump of docetaxel as a substrate in CaCo2 cells.

**Keywords:** multidrug resistance, ABCC10, docetaxel, CaCo2 cells.

#### References

1. Keppler D. Multidrug resistance proteins (MRPs, ABCCs): importance for pathophysiology and drug therapy. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2011, vol. 201, pp. 299–323.
2. Glavinas H., Krajcsi P., Cserepes J., Sarkadi B. The role of ABC transporters in drug resistance, metabolism and toxicity. *Curr. Drug. Deliv.*, 2004, vol. 1, no. 1, pp. 27–42.
3. Hopper-Borge E., Chen Z.S., Shchaveleva I., Belinsky M.G., Kruh G.D. Analysis of the drug resistance profile of multidrug resistance protein 7 (ABCC10): resistance to docetaxel. *Cancer Res.*, 2004, vol. 64, no. 14, pp. 4927–4930.
4. Hopper E., Belinsky M.G., Zeng H., Tosolini A., Testa J.R., Kruh G.D. Analysis of the structure and expression pattern of MRP7 (ABCC10), a new member of the MRP subfamily. *Cancer Lett.*, 2001, vol. 162, no. 2, pp. 181–191.
5. Hopper-Borge E., Xu X., Shen T., Shi Z., Chen Z.S., Kruh G.D. Human multidrug resistance protein 7 (ABCC10) is a resistance factor for nucleoside analogues and epothilone B. *Cancer Res.*, 2009, vol. 69, no. 1, pp. 178–184.

6. Kruh G.D., Belinsky M.G. The MRP family of drug efflux pumps. *Oncogene*, 2003, vol. 22, no. 47, pp. 7537–7552.
7. Chen Z.S., Hopper-Borge E., Belinsky M.G., Shchaveleva I., Kotova E., Kruh G.D. Characterization of the transport properties of human multidrug resistance protein 7 (MRP7, ABCC10). *Mol. Pharmacol.*, 2003, vol. 63, no. 2, pp. 351–358.

Received  
January 17, 2013

---

**Malofeeva Ekaterina Viktorovna** – PhD Student, Department of Biochemistry, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia.

E-mail: *katrin537@yandex.ru*

**Domanitskaya Natalya Vasilevna** – PhD Student, Institute of Molecular Biology and Biophysics, Siberian Department of the Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia.

E-mail: *domanitskayan@gmail.com*

**Iksanova Alfiya Gabdulakhatovna** – PhD in Biology, Junior Research Fellow, Scientific and Educational Center of Pharmaceutics, Kazan Federal University, Kazan, Russia.

E-mail: *alfiya\_iksanova@mail.ru*

**Fattakhova Alfiya Nurlimanovna** – PhD in Biology, Associate Professor, Department of Biochemistry, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia.

E-mail: *afattakh@rambler.ru*

**Hopper-Borge Elizabeth** – PhD, Assistant Professor, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, USA.

E-mail: *Elizabeth.hopper@fccc.edu*